



TITLE:

# 腎細胞癌にみられる肝機能障害

AUTHOR(S):

増田, 富士男; 佐々木, 忠正; 渡辺, 秀雄; 荒井, 由和;  
町田, 豊平

---

CITATION:

増田, 富士男 ...[et al]. 腎細胞癌にみられる肝機能障害. 泌尿器科紀要  
1976, 22(2): 91-96

ISSUE DATE:

1976-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121928>

RIGHT:

## 腎細胞癌にみられる肝機能障害

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室（主任：町田豊平教授）

増 田 富 士 男  
佐 々 木 忠 正  
渡 辺 秀 雄  
荒 井 由 和  
町 田 豊 平HEPATIC DYSFUNCTION ASSOCIATED  
WITH RENAL CELL CARCINOMAFujio MASUDA, Tadamasa SASAKI, Hideo WATANABE,  
Yoshikazu ARAI and Toyohei MACHIDA*From the Department of Urology, The Jikei University School of Medicine  
(Director: Prof. T. Machida)*

Liver function of the patients with renal cell carcinoma was investigated on 65 cases experienced during Jan. 1963 to March 1975. Liver function was estimated by serum alkaline phosphatase, GOT, GPT, gamma-GTP, bilirubin, prothrombin time and  $\alpha_2$ -globulin. Liver function was considered to be impaired whenever three of above parameters showed abnormal value. Six of 65 (9.2%) had impaired liver function. In none of them metastasis to the liver was found at the time of surgery.

Hematuria was noted in three of six, pain in three, mass in five, pyrexia in five and varicocele in three. High percentage of varicocele may suggest that the cause of liver dysfunction might be tumor invasion from the renal vein to the vana cava or compression over the vena cava or hepatic circulation by tumor.

Removed kidneys of six cases weighed 420 to 1000 g (average 690 g), being relatively larger than usual. Histologically, 5 was clear cell type, and one was mixed cell type. Biopsy study of the liver was made in two cases. One showed marked fatty degeneration, and another moderate fatty degeneration, hepatocellular necrosis and cellular infiltration.

Three cases who are alive showed the return to the normal liver function after nephrectomy.

Impaired liver function without liver metastasis should be paid urologist's attention for early diagnosis of renal cell carcinoma. Impaired liver function does not mean the contraindication of nephrectomy. Postoperative change of liver function may tell the prognosis well.

## 緒 言

腎細胞癌では、いわゆる三大症状のほかに、尿路外の全身症状の重要性が指摘されているが、その1つに肝機能障害がある<sup>1-5)</sup>。

1961年 Stauffer<sup>6)</sup> が、肝転移がみられないのに肝機

能障害を示した腎細胞癌の5例を報告して以来、腎細胞癌と肝機能との関係が注目された。しかしこの点に関する報告はまだ少なく、一般の認識も低い。われわれは教室で経験した腎細胞癌65例を検討し、6例に肝機能障害を認めたので、若干の検討を加えて報告する。

## 対 象

1953年1月より、1975年3月までの22年3カ月間に、教室で経験した腎細胞癌は82例である。このうち肝機能検査の不十分な初期の症例17例を除き、1963年以後の65例について検討した。

肝機能検査としては、血清のアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン、プロトロンビン時間、 $\alpha_2$ グロブリンを測定し、これらのうち3つ以上に異常のみられたものを肝機能障害例とした。

## 成 績

65例中、肝機能障害のみられたものは6例、9.2%であり、その詳細はTable 1, 2のごとくである。これらの6例は手術時、肝転移は認められなかった。

6例中男子は5例、女子は1例、平均年齢は49.3歳であり、患側は左4例、右2例であった。

6例中血尿は3例、疼痛は3例、腫瘍は5例にみられたが、三大症状のそろったものは2例にすぎなかった。一方、尿路外の全身症状として発熱が5例に、精系静脈瘤が3例に認められたことが注目される。さらに体重減少が3例に、食欲不振、全身倦怠感が1例にみられている。また貧血は4例に認められたが、血小板増多症は1例もみられなかった。

肝機能検査では、6例中4例にアルカリフォスファターゼ値の上昇がみられた。これらはすべて骨転移が認められない症例であり、その上昇は肝機能障害によると考えられた。術後アルカリフォスファターゼが正常化した3例中、2例は生存しているが、腎摘除後も高値を示した1例は肺転移を生じ、術後8カ月で死亡した。

GOT、GPT のともに上昇していたものは2例であった。 $\gamma$ -GTP は最近の3例のみに検査したが、1例に高値を認めた。これらは術後すべて正常にもどっており、3例とも現在再発なく、健在である。

高ビリルビン血症は3例に認められ、低プロトロンビン血症は2例にみられた。

$\alpha_2$ グロブリンの上昇は6例中5例にみられた。5例とも $\gamma$ グロブリンの上昇を伴っており、さらに4例には低アルブミン血症が認められた。

これら肝機能障害のみられた腎細胞癌6例の摘出腎の平均重量は690gで、比較的大きかった。組織学的には淡明細胞癌が5例、混合型が1例であった。静脈への浸潤は4例にみられたが、2例には認められなかった。腫瘍のstageをFlocks<sup>2)</sup>らの分類に従ってみると、stage 1 (腫瘍が被膜内に限局するもの) は2例、stage 2 (腎基部または腎周囲の脂肪織内へ浸潤するもの) は3例、stage 3 (所属リンパ節に転移のある

Table 1. 臨床成績 (I)

No.	氏 名	年齢	性別	患側	三大症状			尿路外症状		赤 沈 (mm/hr)	Hb (g/dl)	摘出腎 重量 (g)	細胞型	静脈 浸潤	転 帰
					血尿	疼痛	腫瘍	発熱	そ の 他						
1	K. I.	53	男	右	+	-	+	+	—	136	11.4	750	淡明	+	生(11 年)
2	T. M.	46	男	左	-	-	+	+	体重減少 精系静脈瘤	130	9.4	580	混合	-	死(1年7月)
3	A. K.	48	女	右	-	+	+	+	体重減少 食欲不振 全身倦怠感	49	11.1	800	淡明	+	死(1 月)
4	K. I.	56	男	左	+	+	+	+	体重減少 精系静脈瘤	142	10.4	1000	淡明	+	生(2 年)
5	S. K.	55	男	左	+	+	+	+	—	50	15.3	420	淡明	+	死(8 月)
6	H. K.	38	男	左	-	-	-	-	精系静脈瘤	1	17.6	580	淡明	-	生(6 月)

Table 2. 臨床成績 (II)

No.	アルカリ フォスファ ターゼ (単位/ ml)	GOT (単位/ ml)	GPT (単位/ ml)	$\gamma$ -GTP (単 位)	総ビリル ビン (mg/dl)	プロトロン ビン時 間 (%)	血 清 蛋 白 像				血小板 ( $10^4$ / mm <sup>3</sup> )
							総蛋白量 (g/dl)	アル ブミン (%)	$\alpha_2$ グロ ブリン (%)	$\gamma$ グロ ブリン (%)	
1	8.0	83	187	—	0.7	—	5.6	47	13	20	—
2	18.5	12	5	—	0.1	42.2	8.8	31	17	29	34.2
3	2.2	14	11	—	2.2	55	7.4	53	16	15	12.8
4	8.4	12	11	178	0.3	100	7.3	41.1	16	27.1	24.2
5	3.0	17	11	18	0.9	100	6.6	46.5	15.1	19.9	13.6
6	1.5	36	73	31	1.1	100	8.2	56	8.0	18.5	15.6

もの)は1例で、stage 4 (遠隔転移のあるもの)の症例はなかった。

肝の組織学的検査をおこなったのは2例のみであるが、1例には肝の脂肪変性が著明にみられ、他の例では中等度の脂肪変性と、小葉内に限局せる肝細胞の壊死、および好中球を主体とした細胞浸潤が認められた。

6例の転帰をみると、3例は死亡したが、他の3例は術後11年、2年、6月の現在再発なく健在である。これら3例の生存例は、術後肝機能はすべて正常にもどっている。

つぎに代表的2症例についてのべる。

症例4：K. I., 56歳，男子。

初診：1973年8月14日。

主訴：血尿。

現病歴：2年前健康診断で赤沈亢進を指摘されたが、その頃より全身倦怠感あり。1973年7月13日血尿を認め、左腎部痛もあり某病院に入院した。精査の結果腎腫瘍の疑いあり、当科に紹介され来院した。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現症：結膜はやや貧血状，黄疸なし。左腎は腫大し、下極を臍高にふれる。肝、脾は触知しなかった。左精系静脈瘤を認める。血圧は 136/82 mmHg。

諸検査成績：検尿で蛋白(±)，赤血球(+)。血液検査では赤血球  $327 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 10.4 g/dl，Ht 33 % と貧血あり。血小板は  $24.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，血清カルシウムは 4.6 mEq/L と正常であったが、赤沈は1時間値 146 mm と亢進していた。肝機能検査では、アルカリフォスファターゼ 8.4 単位/ml (Bessey-Lowry 法)， $\gamma$ -GTP 178 単位と上昇していたが、総ビリルビン 0.3 mg/dl，GOT 12 単位/ml，GPT 11 単位/ml，LDH 162 単位/ml と正常であった。血清蛋白像は総蛋白量 7.3 g/dl，アルブミン41.1%， $\alpha_1$  グロブリン6.1%， $\alpha_2$  グロブリン16.0%， $\beta$  グロブリン9.7%， $\gamma$  グロブリン27.1%で、 $\alpha_2$  グロブリンおよび  $\gamma$  グロブリンの上昇と、アルブミンの減少がみられた。

患者は入院1カ月間に 3 kg の体重減少がみられ、入院後 37.5°C 前後の発熱が認められた。

排泄性尿路撮影，腎シンチグラム，腎動脈撮影などより左腎細胞癌と診断し，1973年10月8日経腹膜式に腎摘除術を施行した。肝は肉眼的に転移を認めなかった。

摘出腎所見：摘出腎の重量は 1000 g で，腫瘍は被膜をこえて発育していたが，所属リンパ節に転移はなかった。組織学的には淡明細胞癌で，静脈内への浸潤が認められた。

術後経過：術後は発熱もなくなり，精系静脈瘤も消失した。アルカリフォスファターゼは，術後1カ月目は 8.9 単位/ml と術前と同様に上昇していたが，しだいに下降して3カ月目は 4.0 単位/ml，6カ月目は 3.7 単位/ml となり，10カ月目には正常になった。一方  $\alpha_2$  グロブリンは術後1カ月目に正常にもどっている。術後2年経過した現在腫瘍の再発はなく，肝機能はすべて正常である。

症例6：H. K., 38歳，男子。

初診：1975年1月17日。

主訴：左陰囊内の腫瘍。

現病歴：約4カ月前，たまたま某医で肝機能検査をしたところ，GOT，GPT が高く，肝炎として治療をうけていた。最近急に左陰囊部の腫脹がみられたので，精査のため来院した。血尿，腎部腫瘍，腎部疼痛はなく，発熱，全身倦怠感，食欲不振などの自覚症も全く認めなかった。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。酒は時に少量飲用するのみであった。

現症：結膜に貧血，黄疸なく，両腎はふれない。左陰囊内に大きな精系静脈瘤を認める。

本例は腎細胞癌の三大症状はもとより，尿路外の全身症状も，精系静脈瘤以外はみられなかった。しかし肝機能障害が認められること，壮年で急に精系静脈瘤が生じたことより腎細胞癌を疑い，排泄性尿路撮影をおこなったところ，左腎下極の腫瘍が認められたので精査のため入院した。

諸検査成績：検尿で蛋白(+)，赤白球(一)，白血球(一)。血液検査では貧血なく，血小板  $15.6 \times 10^4/\text{mm}^3$  はであった。赤沈は1時間 1 mm，血清カルシウムは 4.4 mEq/L と正常。肝機能検査では総ビリルビン 1.1 mg/dl，GOT 38 単位/ml，GPT 63 単位/ml と上昇していたが，アルカリフォスファターゼ 1.5 単位/ml (Bessey-Lowry 法)，プロトロンビン時間 100 %， $\gamma$ -GTP 31 単位，LDH 343 単位/ml と正常であった。血清蛋白像は総蛋白量 8.2 g/dl，アルブミン56%， $\alpha_1$  グロブリン4.2%， $\alpha_2$  グロブリン8.0%， $\beta$  グロブリン13.2%と異常なかったが， $\gamma$  グロブリンは18.5%と上昇していた。

腎動脈撮影などの結果左腎細胞癌と診断し，1975年3月19日経胸腹式に左腎摘除術を施行した。腫瘍の腎静脈内への浸潤はみられず，大動脈周囲リンパ節への転移も認められなかった。また同時に肝の生検をおこなったが，肉眼的に肝への転移はみられなかった。

摘出腎所見：摘出腎の重量は 560 g で，腫瘍は下極の大半を占めていたが，被膜外への浸潤はみられな

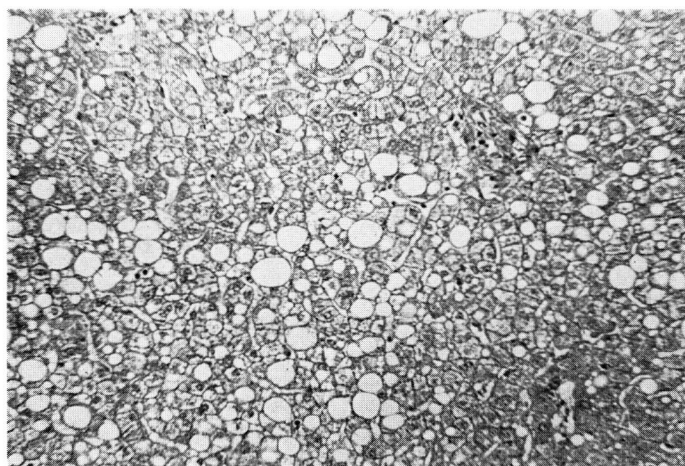


Fig. 1 症例6 肝組織像

った。組織学的には淡明細胞癌であった。

肝の組織学的所見：肝細胞の脂肪変性が著明にみられたが、炎症性の変性や細胞浸潤はなく、Kupffer 星細胞の賦活もみられなかった (Fig. 1)。

術後経過：術後3週目の肝機能検査では、GOT は正常になったが、GPT、ビリルビンはなお高値を示した。しかし2カ月目の検査ではすべて正常にもどっており、術後6カ月目の現在異常を認めない。なお精系静脈瘤は術後13日目に消退した。

## 考 察

肝転移のない腎細胞癌に肝機能障害がみられることは、1961年 Stauffer<sup>6)</sup> が5例の報告をして以来、現在まで若干の報告がある<sup>8-11)</sup>。

その頻度について Walsh ら<sup>9)</sup> は100例中6例6%、Ramos ら<sup>10)</sup> は50例中5例10%、Mena ら<sup>11)</sup> は25例中3例12%と10%前後であり、自験例でも65例中6例9.2%であった。一方 Utz ら<sup>1)</sup> は、腎細胞癌148例に肝機能検査として BSP 試験、血清ビリルビン、プロトロンビン時間、血清アルカリフォスファターゼ、血清蛋白分画をしらべ、これらのうち少なくとも3つ以上異常のみられた肝機能障害例は60例、40%に達したといっている。

腎細胞癌における肝機能障害の機序としては、腫瘍組織から肝機能異常を起こさせるホルモン様物質、あるいは肝を腫大させ、機能障害を生じ、非特異性の反応性肝炎を生ずる物質が産生されるという考えがある<sup>1,3)</sup>。その証拠としては、腎摘除後肝機能が正常にもどることがあげられている。さらに腎細胞癌患者の肝細胞で、lysosomal enzyme の活性が増加しているという成績<sup>12)</sup>もこれを支持している。

いっぽう腫大した黄色肉芽腫性腎盂腎炎でも肝機能障害のみられる<sup>13)</sup>ことや、腎細胞癌組織の抽出物をマウスに注射して、肝機能障害をつくることができなかった<sup>14)</sup>ことは、上記の説に疑問をいだかせる。さらに精系静脈瘤を伴った腎細胞癌に肝機能障害が多くみられる<sup>15)</sup>こともあわせ考え、腎細胞癌における肝機能障害の一因としては、腫瘍の腎静脈より下大静脈への浸潤、腫瘍による下大静脈や肝循環系への圧迫が関与していることが考えられる。

自験例の平均年齢は49歳で、腎細胞癌全体の平均年齢58歳<sup>4)</sup>よりやや若かった。一般に両者の間に年齢の差を認めないが、肝機能障害と肝脾腫を伴った10カ月の腎細胞癌の報告<sup>16)</sup>もある。

臨床症状としては発熱、全身倦怠感、体重減少が多くみられるという。Utz ら<sup>1)</sup>は65例のほとんどが体重減少、全身倦怠感、貧血、発熱を伴っていたといい、Walsh ら<sup>9)</sup>の6例もすべて発熱がみられた。自験例でも6例中5例に発熱が認められたが、そのほか体重減少が3例、全身倦怠感、食欲不振が1例にみられており、さらに精系静脈瘤が3例に認められた。

肝機能障害の徴候としては、血清のアルカリフォスファターゼ、トランスアミナーゼ、ビリルビン値の上昇、BSP の排泄遅延、 $\alpha_2$  グロブリン上昇などの血清蛋白像の異常、プロトロンビン時間の延長などがあげられるが、血小板増多も一般的にみられるという。

腎細胞癌におけるアルカリフォスファターゼの上昇は、骨の疾患や骨への転移のない場合、常に肝機能障害の証拠と考えられる。われわれの65例中、アルカリフォスファターゼの上昇のみられたものは13例で、このうち4例は骨転移が認められたため除外し、のこりの9例が肝機能障害によるためと考えられた。ここで

はこの9例のうち、アルカリフォスファターゼ以外の肝機能検査で2つ以上、合計3つ以上異常のみられた4例のみを、肝機能障害例としてとりあげた。また一方アルカリフォスファターゼの上昇は、腫瘍からの酵素の直接の分泌の結果である可能性もある<sup>17)</sup>。

一般に腎細胞癌の血清蛋白像の変化としては、アルブミンの減少、 $\alpha_2$ グロブリン、 $\gamma$ グロブリンの上昇がみられる。さらに $\alpha_2$ グロブリンの増加は、その亜分画であるハプトグロビンの上昇によるものである<sup>18)</sup>。自験例6例中 $\alpha_2$ グロブリンの上昇していたものは5例であり、そのうちの2例にハプトグロビンを測定したが、いずれも明らかな上昇が認められた。これら血清蛋白像の異常は、腫瘍患者の異化作用の亢進と、肝における合成の障害が関与していると考えられる。

血小板増多は自験例では1例も認められなかったが、Walsh ら<sup>9)</sup>は6例中4例、Ramos ら<sup>10)</sup>は5例中3例にみている。しかし血小板増多は、摘除不能の悪性腫瘍患者の40%にみられるというから、肝機能障害のある腎細胞癌患者の特徴的な要素ではないという<sup>19)</sup>。

Ramos ら<sup>10)</sup>は、肝機能異常を呈する腎細胞癌の組織学的所見や静脈浸潤の頻度は、肝機能障害のない例と同様であったという。またUtz ら<sup>11)</sup>は65例中59例が淡明細胞癌であるといい、自験例でも6例中5例が淡明細胞癌であった。

つぎに肝の変化について、Mena ら<sup>12)</sup>は肝機能障害のある3例の肝血管造影で、肝の腫大と著しいhyper-vascularity および hepatogram の増強がみられたが、転移を思わせる血管の新生や陰影欠損はみられなかったといっている。

肝の組織学的検査をおこなったのは、自験例では2例のみであるが、1例には肝の著明な脂肪変性が、他の例では中等度の脂肪変性と肝細胞の壊死、細胞浸潤がみられた。Mena ら<sup>12)</sup>は2例に肝生検をおこない、慢性の focal periportal inflammation とうっ血を認め、Utz ら<sup>11)</sup>は種々の程度の特異性の反応性肝炎の像で、肝細胞の変性と再生がみられたといっている。またWalsh ら<sup>9)</sup>は6例中3例に、それぞれ局所の壊死とリンパ球浸潤、うっ血と脂肪変性を認めている。しかし、一方Walsh ら<sup>9)</sup>ののこりの3例、Lemmon ら<sup>8)</sup>の例、Ramos ら<sup>10)</sup>の例はいずれも特別の変化をみていない。さらにAxelsson ら<sup>20)</sup>は2例の肝生検で、組織学的には正常であるが、全肝小葉の細胆管に接して、アルカリフォスファターゼ活性の異常な局在がみられたといっている。

術後の肝機能をみると、現在生存中の3例はいずれも正常になっている。Mena ら<sup>12)</sup>も腎摘除をおこなっ

た2例は、術後正常な肝機能にもどったという。またUtz ら<sup>11)</sup>は術後肝機能が正常または正常近くなった13例中、11例は健在であるのに対し、術後も回復しなかった13例では、生存しているものは4例のみであるといっている。すなわち、腎細胞癌にみられる肝機能障害は、腫瘍組織が完全に摘出された場合、正常にもどるのが通例と思われる。

自験例6例のうち、3例は現在生存中である。Walsh ら<sup>9)</sup>は肝機能障害を有する腎細胞癌の予後は不良であるといい、Mena ら<sup>12)</sup>は予後の不良を意味しないといっているが、いずれも症例が少なく、今後の検討を要する。しかし腎摘除後肝機能が正常にもどった例は、良好な予後を示すことが多い。またいったん正常になった肝機能がふたたび障害されることは、腫瘍の再発、転移を意味し、その予後は不良となる。

以上肝転移のない腎細胞癌にみられた肝機能障害についてのべたが、認識すべき重要なことは次の3つである。1つは腎細胞癌に肝機能障害のみられることをよく認識することが、本症診断の助けになり、より早期の発見を可能にする。第2に肝機能障害があっても、直ちに肝転移を意味しないから、腎摘除術の適応外にはならない。第3は術後の肝機能の経過をみることににより、腫瘍が完全に摘出されたか否か、さらに再発、転移の発生を知る手がかりになることがある。

## 結 語

腎細胞癌65例中、肝機能障害のみられた6例について報告した。これらはいずれも手術時、肝転移を認めなかったものである。

肝生検をおこなった2例のうち、1例には脂肪変性が、他の例には脂肪変性ととも肝細胞の壊死と細胞浸潤がみられた。

現在生存中の3例は、術後肝機能はすべて正常にもどっている。

肝転移のない腎細胞癌に、肝機能障害のみられることをよく認識することが、腎細胞癌のより早期の発見を可能にする。また肝機能障害があっても直ちに肝転移を意味しないから、腎摘除術の適応外にはならない。さらに術後の肝機能の経過をみることににより、予後を知ることができる。

本論文中の症例は、南武名誉教授ご在任中の慈恵医大附属病院入院例であることを付記し、先生の御指導に深謝する。

## 文 献

- 1) Utz, D. C., Warren, M. M., Gregg, J. A. and Ludwig, J.: Mayo Clin. Proc., 45 : 161, 1970.

- 2) Warren, M. M., Kelalis, P. P. and Utz, D. C.: J. Urol., **104** : 376, 1970.
- 3) Warren, M. M., Utz, D. C. and Kelalis, P. P.: Minnesota Med., **54** : 503, 1971.
- 4) 南 武・増田富士男・佐々木忠正：日泌尿会誌, **66** : 474, 1975.
- 5) 増田富士男・佐々木忠正・高橋宣久・荒井由和・南 武：泌尿紀要, **21** : 595, 1975.
- 6) Stauffer, M. H. : Gastroenterology, **40** : 694, 1961.
- 7) Flocks, R. H. and Kadesky, M. C. : J. Urol., **79** : 196, 1958.
- 8) Lemmon, W. T., Jr., Holland, P. V. and Holland, J. M.: Am. J. Surg., **110** : 487, 1965.
- 9) Walsh, P. N. and Kissane, J. M.: Arch. Intern. Med., **122** : 214, 1968.
- 10) Ramos, C. V. and Taylor, H. B.: Cancer, **29** : 1287, 1972.
- 11) Mena, E., Bull, F. E., Bookstein, J. J., Goldstein, H. M., Neiman, H. L., Thornbury, J. R. and Lim, C. G. : Diagnostic Radiology, **111** : 65, 1974.
- 12) Schersten, T., Wahlgvist, L. and Johansson, L. G.: Cancer, **23** : 608, 1969.
- 13) Vermillion, S. E., Morlock, C. G., Bartholomew, L. G. and Kelalis, P. P.: Ann. Surg., **171**: 130, 1970.
- 14) Hanash, K. A., Utz, D. C., Ludwig, J., Wakim, K. G., Ellefson, R. D. and Kelalis, P. P.: Invest. Urol. **8** : 399, 1971.
- 15) 増田富士男・工藤 潔・佐々木忠正・小野寺昭一・町田豊平：日泌尿会誌, **66** : 876, 1975.
- 16) Pochedly, C., Suwansirikul, S. and Penzer, P.: Amer. J. Dis. Child., **121** : 528, 1971.
- 17) Durocher, J. R.: New Eng. J. Med., **281**: 1369, 1969.
- 18) 佐々木忠正：慈恵医誌, **90** : 115, 1975.
- 19) Levin, J. and Conley, C. L.: Arch. Intern. Med. **114** : 497, 1964.
- 20) Axelsson, U., Hagerstrand, I. and Zettervall, O.: Acta Med. Scand., **195** : 233, 1974.

(1975年11月7日受付)